

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 171

Travail du Laboratoire de Pharmacie et de Pharmacologie
de l'Université de Lyon

Contribution à l'étude
de l'influence de quelques Antipyrétiques
et Hypnotiques sur la Glycémie

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 24 Juin 1932.

PAR

Marie CINQUALBRE

Ex-Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Diplômée de Bactériologie de l'Université

Née le 21 Avril 1907 à LESPIGNAN (Hérault)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

—
1932

Contribution à l'étude
de l'influence de quelques Antipyrétiques
et Hypnotiques sur la Glycémie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 171

Travail du Laboratoire de Pharmacie et de Pharmacologie
de l'Université de Lyon

Contribution à l'étude
de l'influence de quelques Antipyrétiques
et Hypnotiques sur la Glycémie

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 24 Juin 1932.

PAR

Marie CINQUALBRE

Ex-Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Diplômée de Bactériologie de l'Université

Née le 21 Avril 1907 à LESPIGNAN (Hérault)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

—
1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance	MM. RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOURT	BERNHEIM	MORENAS
RHENTER	DEVIC	DECHAUME	REBATTU Ch..
MAZEL	GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL Ch..
SANTY	MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME Ch...
CHAILIER (André)	ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN Ch..
CHAILIER (Joseph)	WERTHEIMER	EPARVIER	
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LEULIER, *président* ; MOREL, *assesseur* ;
FAVRE et CHAMBON.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER
Professeur de Pharmacie et de Pharmacologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

Professeur de Chimie organique et de Toxicologie

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. FAVRE

Professeur d'Anatomie pathologique

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. CHAMBON

Pharmacien-Chef de l'Hôtel-Dieu

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
ET DES HÔPITAUX DE LYON

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MES AMIS

Contribution à l'étude de l'influence de quelques Antipyrétiques et Hypnotiques sur la Glycémie

Introduction

S'il est une médication d'aspect paradoxal c'est bien celle du diabète par l'antipyrine. Aux mains des cliniciens cet antithermique analgésique a donné des résultats qui paraissent favorables puisque le taux du sucre urinaire diminue considérablement après ingestion de doses de 5 à 6 grammes. Bien plus, certains expérimentateurs (Germain Sée et Gley [45]) démontrent une sorte d'action antagoniste dans le diabète expérimental (phlorhizoside).

Mais, aux mains d'autres expérimentateurs et en particulier de Raphaël Lépine et ses collaborateurs [30], l'antipyrine s'est révélée comme un hyperglycémiant d'une importance parfois considérable.

Un autre fait étonnant, si l'on considère l'action de l'antipyrine dans les diabètes, c'est de voir, comme il est classiquement admis, que ce même corps fait apparaître dans l'urine des principes réducteurs. Sans doute, on peut admettre, comme l'a suggéré Grimbert [46], qu'il s'agit de dérivés glycuroniques,

mais nous démontrerons, au cours de nos recherches, qu'il semble bien y avoir une certaine quantité de glucose.

Ce sont ces considérations qui nous ont incité à reprendre expérimentalement, et si possible cliniquement, l'étude des effets de l'antipyrine sur la glycémie, effets étudiés succinctement par Raphaël Lépine et Porteret [31], comme aussi celle de son dérivé diméthylaminé.

Puis, élargissant le cadre de nos recherches, nous avons pensé poursuivre une semblable étude sur d'autres antithermiques et en particulier sur le salicylate de soude, signalé par Raphaël Lépine [30] comme antagoniste de l'adrénaline.

Cette étude nous a paru d'autant plus digne d'intérêt qu'elle nous permettait d'étudier l'influence des différentes fonctions des acides oxybenzoïques, comme aussi de leur position réciproque. Nous n'avons pas négligé les effets de l'introduction dans ces molécules de corps électro-négatifs comme le brome, pas plus que ceux de l'éthérification de la fonction phénol.

Puis l'étude de l'action de ces corps sur la glycolyse « in vitro » du sucre sanguin, déjà abordée par Raphaël Lépine [30], a un instant attiré notre attention.

Comme par ailleurs on sait qu'à doses toxiques certains véronalides ont une action hypothermisante nette, et comme certains d'entre eux bouleversent la glycémie (amytal), nous avons effectué quelques dosages du sucre sanguin après injection de quelques-uns d'entre eux.

Plan suivi dans ce Travail

CHAPITRE I. — LA GLYCÉMIE ET SES VARIATIONS.

Historique.

Dosage du sucre sanguin.

Source du sucre sanguin.

Glycémie normale de l'homme.

Détermination de la glycémie normale du cobaye.

CHAPITRE II. — MODIFICATIONS DE LA GLYCÉMIE.

1° Substances hyperglycémiantes :

type adrénaline.

2° Substances hypoglycémiantes :

type insuline.

3° Substance sans action sur la glycémie, mais glycosurique :

phlorhizoside.

4° Substance sans action sur la glycémie, mais anti-glycosurique :

santonine.

CHAPITRE III. — ACTION DES ANTIPYRÉTIQUES DU GROUPE DES PYRAZOLONES SUR LA GLYCÉMIE.

I. — *Antipyrine.*

A. Travaux antérieurs :

a) Etude expérimentale ;

b) Etude clinique.

B. Recherches personnelles :

a) Etude expérimentale ;

b) Etude clinique.

Action de l'antipyrine sur le glycogène hépatique.

Antagonisme : antipyrine-phlorhizoside.

II. — *Pyramidon.*

CHAPITRE IV. — ACTION DES ANTIPYRÉTIQUES DU GROUPE
PHÉNOLIQUE SUR LA GLYCÉMIE.

Acides oxybenzoïques :

- I. Acide orthoxybenzoïque.
- II. Acide métaoxybenzoïque.
- III. Acide paraoxybenzoïque.
- IV. Conclusions.
- V. Résultats cliniques.

Salicylate et insuline.

Bromuration des acides oxybenzoïques.

Acide benzoïque et gaïacol.

Acétylation.

Essai sur la salipyrine.

Action de l'antipyrine et du salicylate de Na sur la
glycolyse.

CHAPITRE V. — ACTION DE QUELQUES VÉRONALIDES SUR LA
GLYCÉMIE.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

Avant d'aborder cet exposé il nous reste un bien agréable devoir à remplir, c'est celui d'exprimer à nos Maîtres notre très sincère reconnaissance.

Au cours de cette année passée dans son laboratoire, notre Maître, M. le Professeur Leulier, nous a constamment accordé la plus bienveillante attention. Il nous a donné l'idée de ce travail, nous a guidé et aidé chaque jour dans la conduite de ces recherches, tout le mérite lui en revient.

Nous garderons de la délicate bonté et de la sollicitude si précieuse qu'il nous a témoignées un profond souvenir.

Nous ne saurions lui exprimer en quelques mots toute notre reconnaissance et notre respectueuse affection.

M. le Professeur Morel nous fait le grand honneur d'être notre juge aujourd'hui ; nous lui exprimons notre entière gratitude.

Nous sommes très sensible à la marque d'estime que M. le Professeur Favre veut bien nous donner en acceptant de faire partie de notre jury de thèse. Au cours des deux semestres passés dans son service à l'Hôtel-Dieu comme interne en pharmacie, nous avons trouvé auprès de lui un accueil plein de sympathie ; à maintes reprises il nous a donné des preuves de son inlassable bienveillance, qu'il trouve ici un faible témoignage de notre profonde reconnaissance.

M. le Professeur agrégé Chambon nous a donné, au cours de notre internat, maintes preuves de l'intérêt qu'il nous porte. Nous l'avons toujours trouvé prêt à nous aider de ses conseils. Qu'il veuille bien recevoir la marque de notre vive gratitude.

M. le Médecin-Commandant Meersseman, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce, nous a ouvert très aimablement son service de l'Hôpital Desgenettes, nous permettant ainsi de compléter ce travail. Nous le prions de trouver ici nos plus sincères remerciements.

Enfin, nous n'aurions garde d'oublier et de remercier bien vivement les Chimistes du Laboratoire Desgenettes pour l'aide aimable qu'elles nous ont toujours accordée et la grande complaisance dont elles ont toujours fait preuve à notre égard.

CHAPITRE PREMIER

La glycémie et ses variations

HISTORIQUE

Jusqu'à Claude Bernard rien de précis n'avait été établi sur la présence de substances réductrices dans le sang.

En 1775, Dobson, médecin anglais, émit le premier l'hypothèse que le sang pouvait renfermer du sucre : goûtant le sérum d'un de ses malades diabétique, il constata qu'il avait une saveur sucrée. Wollaston, en 1811, confirma cette observation. Quelques années plus tard, ces faits furent contredits par Vauquelin et Ségalas (1825), puis par Soubeiran (1826).

Ambrosiani (pharmacien milanais) isola, en 1836, de l'extrait de sang d'un diabétique, des cristaux présentant les caractères du glucose; mais, il faut arriver en 1848, aux expériences de Claude Bernard sur la glycogénie animale, pour voir se développer nos connaissances sur la glycémie ⁽¹⁾.

(1) Dans cet historique et dans le cours de nos recherches nous avons fait de larges emprunts aux livres de Raphaël LÉPINE : *Le sucre du sang* (Alcan, Paris, 1921) ; *Le diabète sucré* (Alcan, Paris, 1909).

Ces recherches n'ont pas fourni d'emblée des résultats nets et décisifs. Six ans après ses premiers travaux, Claude Bernard soutenait encore que, chez le chien à jeun, « la matière sucrée se rencontre dans le tissu hépatique et dans les vaisseaux qui vont aux poumons, mais pas au delà. Il n'y en a pas trace dans le sang des artères ou des veines du système général... »

Une polémique violente eut lieu à ce sujet. Chauveau constata que pendant un jeûne, même prolongé, on trouve du sucre dans le sang des vaisseaux de la grande circulation, mais il conclut que le sang veineux est moins riche que le sang artériel.

Tous ces faits manquaient de précision, car en l'absence d'une méthode sensible de dosage des substances réductrices, on ne possédait pas un contrôle chimique suffisamment exact pour établir d'une manière indiscutable la constance du taux glycémique.

C'est grâce au développement des micro-méthodes exactes que l'étude des glucides réducteurs sanguins est entrée dans une voie vraiment rigoureuse.

Toutes ces méthodes dosent le « sucre libre » du sang, c'est-à-dire l'ensemble des corps oxydo-réducteurs immédiatement décelables par les réactifs habituels des sucres. A côté de ce sucre immédiat, Raphaël Lépine et Boulud ont signalé les premiers la présence d'une certaine quantité de « sucre virtuel » que le sang, « in vitro », libère peu à peu ou qui est produit dans l'organisme dans certaines conditions.

Plus récemment, Bierry [6], sous le nom de « sucre protéidique », a repris l'étude du « sucre virtuel » signalé par Lépine et a précisé son moyen de dosage.

DOSAGE DU SUCRE SANGUIN

Le dosage du sucre du sang est devenu aujourd'hui une opération courante en clinique. Pour répondre à la demande des physiologistes, une bonne méthode de dosage des glycémies doit avant tout être très sensible pour permettre l'emploi de petites quantités de sang (prises d'essai de l'ordre du centimètre cube, demi-centimètre cube et moins encore); elle doit de plus être fidèle, exacte et aussi simple que possible. D'où la nécessité de micro-méthodes sensibles réduisant au minimum l'erreur absolue.

Parmi les méthodes susceptibles de servir à l'analyse qualitative et quantitative des sucres, quatre sont d'un emploi courant en chimie biologique (1) :

- 1° Méthode polarimétrique ;
- 2° Méthode des osazones ;
- 3° Méthode des fermentations ;
- 4° Méthode de réduction.

Les trois premiers groupes de méthodes sont actuellement inapplicables au microdosage du sucre sanguin à cause de leur faible sensibilité. Les métho-

(1) Pour un exposé complet de ces méthodes, voir BAUDOUIN, Le dosage des matières réductrices du sang, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, t. X, p. 977.

des de réduction sont les seules utilisées couramment pour les dosages de la glycémie en raison de leur commodité et de leur grande sensibilité.

Elles sont toutes basées sur le principe suivant : on oxyde le glucose aux dépens d'une substance oxydante qui se trouve réduite.

1° Un premier groupe de substances est constitué par celles qui changent de couleur en se réduisant et se prêtent par là à un dosage colorimétrique. Méthode de Lewis-Bénédict basée sur la transformation de l'acide picrique en acide picramique.

2° Un deuxième groupe s'adresse à la réduction du ferricyanure de K à l'état de ferrocyanure. Méthodes de Jonesco, méthode Hagedorn-Jensen qui dose le ferricyanure restant par iodométrie.

3° Certaines techniques demandent à l'iode en milieu alcalin de fournir la substance oxydante. Méthode de Bougault et Perrier.

4° La réduction des sels de mercure et de cuivre en milieu alcalin a conduit à de très nombreux procédés de dosage. Méthode au mercure : Baudouin et Lewin. Méthodes cupro-alkalines : Folin-Wu, Bang, Bertrand, Fontès et Thivolle.

La méthode de Fontès et Thivolle, dont le principe est de combiner la méthode Folin-Wu avec celle de Bertrand, est beaucoup plus sensible que cette dernière.

Nous avons employé dans tous nos dosages cette méthode, dont la première technique a été publiée par les auteurs en 1921. Comme elle nous a donné d'excellents résultats, nous l'avons suivie très exac-

tement, sans tenir compte des modifications parues en 1927.

La désalbumination du sang est produite par l'acide tungstique préparé extemporanément par l'action de l'acide sulfurique sur le tungstate de soude.

Le filtrat obtenu est additionné de liqueur de Fehling et on mesure par molybdomanganimétrie le précipité d'oxydure de cuivre formé. Lorsqu'à une solution phosphorique incolore d'anhydride molybdique MoO_3 on ajoute un corps réducteur (oxyde cuivreux), ce dernier s'oxyde en empruntant son oxygène à MoO_3 . L'anhydride molybdique est donc réduit et passe à l'état de sous-oxyde coloré en bleu. Si, à ce sous-oxyde bleu, on ajoute goutte à goutte en milieu phosphorique une solution étendue de MnO_4K , le sous-oxyde est oxydé et repasse à l'état d'oxyde incolore. La fin de la réaction est indiquée par la disparition de la teinte bleue.

(Pour la technique de cette méthode, nous renvoyons à l'ouvrage de MM. Fontès et Derrien : *Chimie biologique médicale*, Baillière, Paris, 1926, p. 186, où la désalbumination du sang, puis le dosage du glucose dans le filtrat, sont très soigneusement décrits.)

SOURCE DU SUCRE DU SANG

Le sang renferme normalement des hydrates de carbone, surtout du glucose, des traces de lévulose, de maltose et des substances hydrocarbonées indéterminées.

D'après des recherches récentes, à côté de ces glucides on trouve des corps sulfurés doués de propriétés réductrices : le glutathion et les complexes cystine-cystéine. Ces derniers corps sont estimés en même temps que les glucides quand on applique certaines méthodes de désalbumination et de dosage.

En pratique, nous avons limité nos dosages à la mesure du sucre libre défini suivant Baudouin comme étant : « celui qui est dosé par une bonne méthode de réduction, sur le sang ou un plasma fluorés ou non, qui n'ont subi que les opérations indispensables à une déprotéinisation complète », car, s'il est vrai que les chiffres de la glycémie peuvent être influencés par des corps azotés et sulfurés réducteurs, il n'en est pas moins vrai que le glucose est de beaucoup le plus important.

Le sang d'un sujet à jeun au repos depuis douze heures contient un taux de glucose à peu près constant pour une espèce déterminée (les oscillations notées chez un même sujet étant généralement faibles).

Un certain nombre de facteurs physiologiques et pathologiques sont susceptibles de faire varier la glycémie.

Les repas produisent d'une façon transitoire une hyperglycémie, en rapport avec la quantité et la qualité des aliments ingérés; cette augmentation est surtout notable après ingestion d'hydrates de carbone, elle est moindre avec les graisses et les protéines.

Un travail musculaire intensif provoque toujours une hypoglycémie; là encore on note une variation temporaire de la glycémie, qui reprend sa valeur ini-

tiale au bout de quelques heures par un mécanisme de régulation fort complexe et dont certains intermédiaires nous échappent encore.

L'étude de cette régulation ne saurait être séparée des facteurs susceptibles de faire varier la constante glycémique. Cette dernière dépend principalement de l'alimentation et de la consommation du sucre au niveau des tissus.

Après son passage dans un organe, la glycémie veineuse est légèrement inférieure à celle de l'artère correspondante. D'autre part, on constate que le sang aortique a toujours la même teneur en sucre. Il y a donc en un point de l'appareil circulatoire un mécanisme régulateur qui rétablit la glycémie à son taux normal.

C'est à Claude Bernard que revient le mérite d'avoir montré que cette régulation a lieu au niveau du foie. La glycémie d'un chien soumis à une alimentation plus ou moins riche en hydrates de carbone présente toujours la même valeur à la sortie du foie. Après sa célèbre expérience du foie lavé, Claude Bernard a montré que le foie contenait une substance mère du glucose, le glycogène ou amidon animal. Cette substance de réserve se produit surtout aux dépens des matières hydrocarbonées, accessoirement à partir des albuminoïdes et des graisses.

La quantité de glucose libérée par le foie varie suivant les besoins de l'organisme; elle est telle que la teneur du sang en sucre réducteur reste au voisinage de 1 gramme par litre pour l'homme à jeun; elle ne dépasse pas 1 gr. 50 par litre, même après

un repas riche en sucre; à ce taux, le seuil rénal du glucose n'est pas dépassé et on n'observe aucune glycosurie.

Le glucose résultant de cette transformation est brûlé directement par les cellules pour l'entretien et le fonctionnement des tissus, ou bien est mis en réserve dans les muscles après s'être retransformé en glycogène pour être utilisé ultérieurement suivant les besoins de l'organisme.

Des travaux beaucoup plus récents ont montré que cette glyco-régulation est influencée par le système nerveux et par la sécrétion interne de certaines glandes : l'hypophyse, le corps thyroïde, le pancréas, les capsules surrénales. Parmi ces hormones, l'insuline et l'adrénaline sont de beaucoup les plus importantes.

Soupçonnée par de nombreux auteurs, l'insuline, sécrétion interne du pancréas isolée par Banting et Best, est hypoglycémiante.

L'adrénaline, au contraire, a un pouvoir hyperglycémiant manifeste et agit comme antagoniste de l'insuline. Le taux de ces hormones dans le sang est sous la dépendance étroite du système nerveux; leur jeu tend à maintenir rigoureusement constant le taux du sucre sanguin, malgré les perturbations apportées par l'alimentation et le fonctionnement des tissus.

GLYCÉMIE NORMALE DE L'HOMME

Si l'on considère le taux normal du sucre sanguin déterminé par différents auteurs, on est surpris de le voir osciller dans des limites assez larges; il semble

que les résultats sont influencés par la technique employée (désalbumination plus ou moins complète) et par le point où le sang a été recueilli, le sang artériel étant plus riche que le sang veineux.

Suivant R. Lépine, la glycémie normale varie de 0.75 à 0.95; de 0.7 à 1.1 (Bang) de 0.88 à 1.05 (Grigaut); de 0.88 à 1.31 (Gilbert et Baudouin); environ 1.34 (de Ronzo); jusqu'à 1.50 (Reicher et Stein) de sucres réducteurs pour 1.000 grammes de sang.

De l'examen de ces chiffres il nous paraît rationnel de conclure que le sang d'un individu sain contient de 1 à 1.20 de glucose par litre; au-dessus et au-dessous de ces limites, il y a respectivement hyperglycémie ou hypoglycémie.

DÉTERMINATION DE LA GLYCÉMIE DU COBAYE

L'animal employé dans nos expériences étant le cobaye, nous avons tout d'abord déterminé la valeur normale de sa glycémie.

Cette mesure dépend étroitement de l'état de jeûne de l'animal et du mode de prélèvement du sang.

Nos expériences ont porté sur des cobayes adultes, sensiblement de même poids (450 gr. à 500 gr.), à jeun depuis 12 heures; le sang a été prélevé par ponction cardiaque en suivant la technique de l'Institut Pasteur décrite par Calmette, Boquet et Nègre.

« Le cobaye, solidement immobilisé et fixé sur le

dos horizontalement, on plonge d'un coup brusque et un peu obliquement de bas en haut et d'avant en arrière, dans l'un des ventricules du cœur, la pointe d'une aiguille dont le pavillon est libre. Si le sang sort aussitôt par celle-ci en saccades, on y adapte rapidement le bec d'une seringue stérile de 10 cc. et on aspire avec lenteur le sang, puis on retire brusquement l'aiguille.

« Le meilleur point de repère pour la ponction intracardiaque est, chez le cobaye, sur le bord gauche du sternum, de 8 à 10 millimètres au-dessus du sommet de l'angle formé par la base de l'appendice xiphoïde et le dernier cartilage costal articulé avec le sternum.

« L'aiguille, qui doit être à 15 ou 17 millimètres de profondeur, pénètre ainsi au-dessus de l'avant-dernière articulation chondro-sternale et va piquer le ventricule gauche.

« Plus haut, elle atteint l'oreillette. Plus bas, elle traverse le diaphragme et va piquer le foie. Il faut incliner l'aiguille légèrement en dedans vers la ligne médiane.

« Cette petite opération est tout à fait inoffensive lorsque la quantité de sang prélevé ne dépasse pas 7 à 10 cc. pour des cobayes de 500 grammes. Si on emploie des aiguilles dont le biseau n'est pas trop allongé ni trop coupant, on peut la répéter plusieurs fois à quelques jours d'intervalle, chez les mêmes animaux, sans qu'il en résulte d'hémorragie intrapéricardique. »

Le sang recueilli ainsi était aussitôt additionné de fluorure de sodium en poudre à la dose de 2 à 4 milligrammes par centimètre cube de sang. Puis, après agitation de façon à avoir un mélange bien homogène et incoagulé, on effectuait la défécation.

Le sucre était ensuite dosé par la Méthode Fontès et Thivolle indiquée précédemment.

Voici les chiffres que nous avons trouvés sur des animaux à jeun :

GLYCÉMIE DU COBAYE A JEUN

<i>Poids des animaux</i>	<i>Glucose par litre</i>
320	1.40
380	1.10
330	1.19
410	1.15
370	1.20
500	1.20
430	1.35
570	1.25
310	1.28
505	1.25
Moyenne....	1.23

Dans les expériences qui suivent nous avons pris 1.23 % comme valeur moyenne de la glycémie normale à jeun du cobaye.

Ces chiffres sont en accord avec ceux de différents auteurs indiquant la glycémie du cobaye normal.

GLYCÉMIE DU COBAYE NORMAL

Chiffres M ^{me} Randoïn et M ^{le} Michaux	Chiffres Leulier et Mouriquand
<i>Glucose par litre</i>	<i>Glucose par litre</i>
1.01	0.98
1.21	0.93
1.50	0.95
1.14	0.93
1.40	0.90
1.25	0.99

Ces derniers chiffres un peu bas ont été déterminés par la méthode de Mestrezat légèrement modifiée. Mais les chiffres donnés par ces derniers auteurs pour la glycémie des cobayes inanitiés se rapprochent beaucoup plus de ceux de Mme Randoïn et des nôtres.

GLYCÉMIE DU COBAYE INANITIÉ (LEULIER ET MOURIQUAND)

<i>Durée de l'inanition</i>	<i>Glucose par litre</i>
1 jour	1.38
2 jours	1.10
	1.26
	1.22
3 jours	0.85
	1.15
	1.17
	0.85
	0.90
	1.25
4 jours	1.20
	1.10

Ces chiffres montrent, une fois de plus, la constance du taux glycémique.

D'autre part, la détermination de la glycémie chez un lot de cobayes laissés au régime du chenil nous donne des résultats beaucoup plus élevés et plus irréguliers, semblables à ceux que l'on observe en pareil cas chez l'homme.

GLYCÉMIE DU COBAYE AU RÉGIME DU CHENIL

<i>Poids des cobayes</i>	<i>Glucose par litre</i>
530	1.20
500	1.55
470	1.85
470	1.30
400	1.55
410	1.67
460	1.40
370	1.45
420	1.25
540	1.85
510	1.90
505	1.70
Moyenne....	1.55

CHAPITRE II

Modifications de la glycémie

Nous avons déjà signalé que de multiples facteurs physiologiques et pathologiques peuvent apporter une perturbation à la glycémie. Laissant de côté les variations pathologiques dont la plus importante est le diabète, nous allons résumer rapidement le mécanisme des variations produites par diverses substances médicamenteuses, naturelles ou de synthèse, dont l'introduction dans l'organisme modifie le taux des glucides sanguins.

Nous diviserons leur étude en quatre groupes :

1° Substances hyperglycémiantes : type adrénaline ;

2° Substances hypoglycémiantes : type insuline ;

3° Substance sans action sur la glycémie, mais agissant sur le rein : glycosurique : phlorhizoside ;

4° Substance sans action sur la glycémie, mais agissant sur le rein : antiglycosurique : santonine.

1° SUBSTANCES HYPERGLYCÉMIANTES, TYPE ADRÉNALINE

On connaissait depuis longtemps la toxicité de l'extrait aqueux de capsules surrénales. F. Blum (1901) découvrit que l'injection sous-cutanée de quelques centimètres cubes de cet extrait produit chez le chien une glycosurie temporaire.

Zuelzer, Herter et Richard [30] constatèrent que l'introduction d'*adrénaline* dans le sang produit une *hyperglycémie*. D'une manière générale, l'injection d'une petite quantité d'adrénaline dans le sang (2/10 de milligramme par kilo), si la dose et l'état de dilution sont convenables, amène immédiatement une hyperglycémie, tandis que l'injection d'une dose très forte ne produit pas cet effet.

L'homme est en général beaucoup plus sensible à l'adrénaline que le chien et le lapin, mais on observe d'assez grandes différences individuelles. Franck note, trois quarts d'heure après une injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline, une élévation de la glycémie d'un bon tiers; chez quelques sujets, elle est même doublée ou triplée.

Il semble, d'après les travaux de F. Blum, que cette hyperglycémie adrénalinique soit liée à une destruction plus grande du glycogène hépatique.

De même les excitations transmises par les splanchniques augmentent la sécrétion de l'adrénaline et produisent une hyperglycémie marquée. La section des nerfs produit l'effet inverse.

Certaines substances favorisent l'hyperglycémie adrénalinique. L'atropine en particulier est considé-

rée comme substance adjuvante de l'adrénaline, ce qui paraît naturel puisqu'elle paralyse le vague antagoniste du sympathique.

On a encore indiqué la cocaïne, l'extrait d'hypophyse, la paraldéhyde, l'uréthane, le chloral (ce dernier agissant d'une manière différente, car c'est comme narcotique qu'il produit de l'hyperglycémie).

Parmi les substances antagonistes de cette hyperglycémie adrénalinique, Raphaël Lépine cite la pilocarpine (?), l'hirudine, la papavérine, la quinine, l'acide salicylique, l'antipyrine, l'ergotoxine et la guanine.

Plusieurs de ces substances ne sont pas de vrais antagonistes de l'adrénaline, mais elles apportent, pour diverses causes, un obstacle à l'hyperglycémie.

2° SUBSTANCES HYPOGLYCÉMIANTES, TYPE INSULINE

Après l'administration de certains médicaments ou toxiques, on observe une *hypoglycémie* plus ou moins marquée. D'une manière générale, les extraits d'organes en injection sous-cutanée sont hypoglycémiantes; le plus important est l'extrait de pancréas, dont on a pu isoler le principe actif : l'*insuline*.

Entrevue d'après les expériences de Mehring et Minkowski (1889), ce n'est qu'après de longues recherches (Lépine-Barral, 1890; Laguesse, 1893; Banting, Best, Collip, Macléod...) que les deux Canadiens Banting et Best ont donné les premiers une méthode de préparation d'extraits pancréatiques riches en in-

suline. Ce corps est aujourd'hui couramment utilisé dans le traitement des diabètes, où il abaisse rapidement la glycosurie et la glycémie et assure une meilleure utilisation des hydrates de carbone.

Parmi les corps hypoglycémiants, citons la guanidine et ses dérivés immédiats. Cette constatation, d'un intérêt pratique restreint, fut reprise après la découverte de l'insuline pour chercher un succédané moins coûteux.

Mais la guanidine possède une action toxique nette; aussi a-t-on modifié la formule de façon à obtenir un corps hypoglycémiant tout en réduisant au minimum sa toxicité.

Des nombreux corps naturels ou synthétiques ainsi obtenus nous citerons : la galépine, l'agmatine et ses homologues, et surtout la synthaline obtenue par Franck en 1927 : c'est le chlorhydrate de décaméthylène diguanidine.

Nous citons ces substances pour mémoire, car notre étude ne les envisage que d'un point de vue très général.

3° SUBSTANCE SANS ACTION SUR LA GLYCÉMIE, MAIS GLYCOSURIQUE-PHLORHIZOSIDE

De nombreux travaux ont déjà paru, relatifs à l'action du phlorhizoside sur le rein et à son action glycosurique. On s'est beaucoup moins occupé de la glycémie.

A priori on a admis que toute glycosurie dépendait nécessairement d'une hyperglycémie.

Mais en 1885. Von Mehring signala que l'administration de phlorhizoside à un chien, même inanitié, le rend très rapidement glycosurique, *par contre sa glycémie reste normale*. En réalité suivant que l'animal est à jeun ou non, on peut observer une légère hypoglycémie dans le premier cas, ou une hyperglycémie si l'animal vient de manger.

De très nombreuses hypothèses furent émises sur la provenance du sucre dans l'intoxication par le phlorhizoside.

Depuis Cl. Bernard c'est le foie qu'on a rendu tout d'abord responsable de cette décharge du sucre. Il semble d'après les travaux de J. Teissier et Rebattu que le premier effet d'une très petite dose de phlorhizoside chez un animal sain entraîne la mobilisation d'une partie du glycogène du foie.

Si on emploie de fortes doses, on obtient une glycosurie abondante tout à fait indépendante du foie. En l'absence d'hyperglycémie les auteurs ont supposé que le sucre excrété avait été produit par le rein. Lépine et Boulud ont montré qu'il se fait un dégagement de sucre aux dépens du « sucre virtuel » dans divers réseaux capillaires, notamment dans ceux du poumon et du rein. Aussi constate-t-on assez souvent une hyperglycémie peu d'heures après une injection de phlorhizoside. Si l'animal n'a pas de réserves on observe au contraire une hypoglycémie qui est due à la perte du sucre causée par la glycosurie.

On peut conclure *d'après les travaux de Raphaël Lépine que la glycosurie phlorhizinique est la plus indépendante de la glycémie*. Son intensité varie non

seulement suivant les doses injectées, mais encore suivant les espèces animales et les conditions individuelles.

C'est chez l'animal ayant reçu du phlorhizoside que la teneur en sucre de l'urine est la plus élevée par rapport à la teneur du sang.

Pour Lépine, le sucre excrété par le rein de l'animal phlorhiziné n'est pas produit par les cellules du rein comme l'ont admis, après Pavy, quelques physiologistes, mais dégagé aux dépens du sucre virtuel dans les capillaires du rein d'après un mécanisme qui reste à préciser.

Il semble cependant que ce mécanisme peut, en partie tout au moins, relever du fonctionnement rénal, puisque le phlorhizoside provoque une altération des tubes urinifères (Policard), c'est ce que nous envisageons dans le paragraphe suivant.

4° SUBSTANCE SANS ACTION SUR LA GLYCÉMIE MAIS ANTIGLYCOSURIQUE - SANTONINE

Parmi les *substances antiglycosuriques n'ayant pas d'action sur la glycémie*, citons la *santonine*, dont le mécanisme antiglycosurique fut étudié récemment par M. A. Leulier et Mme A. Roche (1931) [34].

Ces auteurs pensent que la santonine, quel que soit son mode d'administration (per os ou par voie sous-cutanée) ne possède aucune action certaine sur la glycémie des animaux normaux. Comme d'autre part la santonine est antiglycosurique, ces auteurs se sont

demandés si le mécanisme de l'action antiglycosurique de ce corps ne serait pas dû à une élévation du seuil rénal ; essayant ainsi d'opposer la santonine à des substances qui, comme le phlorhizoside, est glycosurique par abaissement du seuil rénal.

Etudiant le mécanisme de l'action antagoniste de ces deux substances sur le rein, M. A. Leulier et Mme A. Roche sont arrivés aux conclusions suivantes :

« L'action antiglycosurique de la santonine est probablement due à l'élévation du seuil rénal du glucose ; elle est antagoniste de celle du phlorhizoside. »

« Au point de vue thérapeutique, la santonine peut donc être un adjuvant utile de l'insuline dans le traitement de certains diabètes. L'expérimentation clinique de ce corps mérite d'être reprise. »

Ce n'est certainement pas une action du même ordre qu'exerce l'antipyrine qui agit sur la glycémie alors que la santonine est inactive.

CHAPITRE III

Action des antipyrétiques du groupe des pyrazolones sur la glycémie

I. — ANTIPYRINE

L'action de l'antipyrine sur la glycémie a donné lieu depuis une cinquantaine d'années à un nombre important de travaux, mais les divers auteurs obtiennent des résultats divergents.

En 1886, Germain Sée, puis Gley et Albert Robin en 1889 signalent l'antipyrine comme antidiabétique et font une étude complète expérimentale et clinique de ce nouveau médicament. Raphaël Lépine note de l'hyperglycémie après injection d'antipyrine.

Plus récemment le sujet a été repris par divers auteurs étrangers (voir plus loin).

Tenant compte de ces faits nous avons étudié l'action de l'antipyrine sur le sucre du sang, car il est curieux de voir signaler ce corps comme hyperglycémiant, alors qu'il fut utilisé comme antidiabétique.

Avant de relater nos expériences, nous résumerons rapidement les travaux qui ont été faits sur la question.

A. — Travaux antérieurs

a) ETUDE EXPÉRIMENTALE DU TRAITEMENT DU DIABÈTE PAR L'ANTIPYRINE

G. Sée et Gley [45] ont étudié le diabète expérimental sur des chiens phlorhizinés (1 gr. par kilo d'animal).

Dès le premier jour l'urine contient de 10 à 20 % de glucose. Quel que soit le régime alimentaire auquel l'animal est soumis, les urines contiennent toujours du sucre.

Différents traitements furent essayés : bicarbonate, bromure de potassium, arsenic, mais l'atténuation la plus marquée de la glycosurie fut obtenue par l'antipyrine.

Chez des chiens phlorhizinés prenant 1 gr. d'antipyrine par jour le sucre urinaire tombe de 13 gr. à 6 gr. 9 pour 1000 cm³ d'urine.

L'influence de l'antipyrine est encore plus nette si l'on trace les courbes de la sécrétion urinaire et de l'élimination de glucose, on peut constater la modification profonde que subit cette élimination ; elle devient très irrégulière en même temps la quantité du sucre éliminé n'est plus en rapport avec la quantité des urines émises.

Germain Sée et Gley concluent que :

1° Sous l'influence du phlorhizoside le glycogène hépatique et musculaire disparaît rapidement.

2° L'antipyrine ralentirait précisément la transformation du glycogène du foie et des muscles en glucose.

Etant donné que l'antipyrine diminue l'excitabilité du système nerveux, Sée et Gley pensent que le diabète tiendrait à une exagération de la nutrition plutôt qu'à un ralentissement.

Ces conclusions furent confirmées par Raphaël Lépine et ses collaborateurs qui ont repris quelques années plus tard l'étude du traitement médicamenteux du diabète par l'antipyrine.

C'est par l'influence du système nerveux que l'antipyrine agit sur la glycémie, elle ralentit la glycogénie aux dépens du glycogène hépatique.

Elle agirait aussi sur la cellule hépatique en exerçant une action directe.

A priori Raphaël Lépine pensait que l'antipyrine devait produire de l'hypoglycémie mais les résultats expérimentaux ont infirmé cette idée.

Chez plusieurs chiens parfaitement sains à glycémie normale, l'injection intra-veineuse de 0,15 par kilo donne en 2 heures environ une hyperglycémie légère mais certaine (1 gr. 50 %) on a même trouvé 2 gr. ‰.

Etendant son étude à d'autres antipyrétiques Raphaël Lépine pense qu'ils augmentent probablement tous la proportion du glycogène du foie et des muscles.

La quinine exercerait une action antiglycogénique du même genre que l'antipyrine.

Quelle est la cause de cette hyperglycémie ?

Pour R. Lépine « Il paraît certain que chez le fébricitant l'antipyrine modère l'excitation du centre thermique et par suite la glycogénie ; mais il semble qu'à l'état normal il n'en soit pas ainsi ; en effet, dans un organisme sain l'introduction d'une substance étrangère, même essentiellement modératrice, cause nécessairement une certaine excitation.

C'est ainsi qu'on peut interpréter le résultat que nous avons constaté. »

b) ETUDE CLINIQUE DU TRAITEMENT DU DIABÈTE PAR L'ANTIPYRINE

Après cette première partie purement expérimentale G. Sée, Gley et Albert Robin [42] étendirent leur étude à la clinique. De leurs nombreuses observations il ressort que l'antipyrine est un médicament ralentissant considérablement les échanges nutritifs. Parallèlement à la chute de température on voit diminuer l'urée et même l'azote total.

D'autres recherches faites par Engel, Umbach, R. Lépine, vinrent confirmer ces résultats.

Robin [42] démontre que :

1° La quantité d'urine diminue de 20 à 40 % les matériaux solides tombent de 10 % environ.

2° L'urée s'abaisse de 21 à 23 %.

3° Il y a une augmentation de l'acide urique. C'est-à-dire juste l'inverse de ce qui a lieu pour l'urée.

Pour G. Sée, la thèse soutenue par Bouchard que

le diabétique est en état de ralentissement de nutrition est fausse. Il arrive aux conclusions thérapeutiques suivantes :

« L'antipyrine est un médicament qui agit énergiquement sur la glycosurie, mais qui ne guérit pas, ou tout au moins, qui dans ces observations n'a pas guéri le diabète. Mais, si l'antipyrine n'a pas amené la guérison, elle a exercé sans nul doute sur la glycosurie, la polyphagie, la polydipsie et la polyurie, une action suspensive des plus marquées, et qui doit être prise en sérieuse considération. »

L'antipyrine doit être employée au début du traitement d'un diabétique quand il s'agit de modérer sûrement et dans un bref délai une glycosurie ou une polyurie considérable.

Les doses à employer pour utiliser cette action suspensive sont de 2 à 3 gr. par 24 heures par prise de 1 gr. loin des repas, associées au bicarbonate de soude.

Les doses de 4 à 5 gr. sont exceptionnelles.

Si l'on dépasse ces doses, l'appétit diminue rapidement, très souvent on observe de l'albuminurie.

Mais en aucun cas, il ne faut considérer l'antipyrine comme un *médicament d'habitude*. Son emploi ne doit pas dépasser 8 à 12 jours, sinon il apparaît une albuminurie transitoire.

A ces recherches déjà anciennes sont venues s'ajouter des travaux plus récents.

En effet, des auteurs étrangers repriront tout récemment l'étude du mécanisme de l'action des antipyrétiques sur la glycémie.

Dans une note parue en 1930 le Japonais Tétuzo

Imahasi conclut, après de nombreuses expériences faites sur des lapins et des chiens, que :

1° La quinine et le pyramidon à faibles doses (10 à 50 milligrammes par kilo) réduisent modérément la glycémie.

2° A doses plus fortes on observe une hyperglycémie marquée.

D'une manière générale les antipyrétiques administrés par *voie veineuse* et à petites doses amènent un abaissement du sucre sanguin chez l'homme et les animaux ; à doses plus élevées on a une augmentation de la glycémie.

Dans les diabètes légers de petites doses provoquent un abaissement et dans les cas graves, une augmentation de la glycémie.

Pour Junjiro Kuno [24], l'hyperglycémie due à la quinine serait produite par une décharge d'adrénaline lancée par les capsules surrénales.

Jacchia (1931) [22] a contrôlé et confirmé expérimentalement et cliniquement l'action hypoglycémiante et antiglycosurique de la quinine. Elle agit heureusement dans les cas de diabète bénin, bien qu'elle n'influe en rien sur la polyurie ni sur l'état général et que l'action cesse dès qu'on suspend l'administration du médicament.

Son rôle demeure adjuvant et elle ne peut jamais remplacer complètement le traitement par l'insuline.

La quinine paraît agir en freinant le grand sympathique et en inhibant la cellule hépatique.

Hans Horsters et Brugsch [19 bis] signalent que les narcotiques (luminal, somnifène, chloral, etc...) em-

pèchent les convulsions hypoglycémiques produites par de fortes doses d'insuline. Pour eux cette action protectrice n'est pas due à l'effet du médicament sur la glycémie, elle peut être reproduite à volonté en administrant de la caféine à l'animal narcotisé et, dans ce cas, les convulsions réapparaissent rapidement. Si on redonne de l'hypnotique les convulsions cessent. Les narcotiques agissent directement dans ce cas sur le système nerveux central.

B. — Recherches personnelles

Nous avons repris l'étude de l'action de l'antipyrine sur la glycémie.

a/ *Etude expérimentale*

MARCHE DES EXPÉRIENCES

Nos expériences ont été conduites de la façon suivante :

Deux lots de cobayes de poids aussi voisins que possible (400 à 600 gr.) les uns à jeun depuis 12 heures, les autres laissés au régime du chenil, reçoivent par voie sous-cutanée une solution d'antipyrine à 1/10.

Les doses d'antipyrine injectées ont été successivement de 0 gr. 05, 0 gr. 10 et 0 gr. 20 par cobaye.

Bien que très élevées ces doses n'atteignent pas les doses toxiques.

Capitan et Gley donnent, en effet, comme toxicité de l'antipyrine par kilo de lapin, les chiffres suivants :

Voie sous-cutanée... 1,43 à 1,50 — mort en 11 h. 1/2.
 Voie veineuse 0,64 à 0,68 — mort en 15 à 45 minutes.
 Voie mésentérique.. 0,75 à 0,95 — mort en 30 à 35 minutes.

Le sang a été prélevé 1 à 2 heures après par ponction cardiaque, suivant la technique citée précédemment ; les glycémies dosées aussitôt après par la méthode Fontès et Thivolle.

RESULTATS

GLYCÉMIES DES COBAYES APRÈS INJECTION SOUS-CUTANÉE DE 0,05 D'ANTIPYRINE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose d'antipyrine par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose d'antipyrine par kilo
540	1.15	0.09	530	1.20	0.09
390	1.55	0.12	525	1.40	0.09
380	1.30	0.13	430	1.35	0.11
360	2.17	0.13	430	1.45	0.11
340	1.70	0.14	390	1.60	0.13
355	1.86	0.14	360	2.10	0.13
Moyenne : 1.62			Moyenne : 1.51		

GLYCÉMIES DES COBAYES APRÈS INJECTION SOUS-CUTANÉE
DE 0,10 D'ANTIPYRINE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose d'antipyrine par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose d'antipyrine par kilo
685	1.15	0.16	510	1.70	0.20
590	1.50	0.16	425	1.40	0.22
680	1.30	0.16			
440	1.53	0.22	425	1.40	0.22
380	1.65	0.26	375	1.35	0.26
380	1.95	0.26			
Moyenne : 1.51			Moyenne : 1.46		

GLYCÉMIES DES COBAYES APRÈS INJECTION SOUS-CUTANÉE
DE 0,20 D'ANTIPYRINE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose d'antipyrine par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose d'antipyrine par kilo
690	1.70	0.29	610	1.95	0.32
670	2.53	0.29	460	1.60	0.43
670	2.95	0.29	450	1.25	0.44
645	2.10	0.31	420	1.70	0.47
630	2.15	0.31	400	1.43	0.50
540	1.75	0.37	380	1.40	0.52
525	1.54	0.38	375	1.30	0.53
505	1.70	0.39	370	1.70	0.54
430	2.25	0.46	370	1.75	0.54
430	1.15	0.46	330	1.15	0.60
380	1.90	0.47	315	1.48	0.63
420	1.60	0.52	290	1.15	0.69
370	1.58	0.54			
360	1.80	0.55			
325	1.30	0.61			
310	2.40	0.64			
Moyenne : 1.90			Moyenne : 1.48		

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les résultats bien qu'irréguliers montrent en général des glycémies supérieures à la normale. Cette hyperglycémie variable, mais certaine, n'augmente pas sensiblement avec les doses injectées.

Conformément à ce que nous avons trouvé pour l'animal normal, ces hyperglycémies sont plus élevées chez le cobaye au chenil que chez l'animal à jeun. On peut conclure que l'antipyrine à doses massives agit comme hyperglycémiant.

Signalons de plus que les urines des cobayes recevant une injection sous-cutanée d'antipyrine sont réductrices. Mais comme l'antipyrine est éliminée par l'urine sous forme de dérivés glycuroniques, cette mise en évidence de corps réducteurs est rendue très difficile.

Comme le fait remarquer Mercier : [46] « les urines émises après ingestion d'antipyrine dévient légèrement à gauche le plan de polarisation de la lumière, bien que l'antipyrine soit optiquement inactive. »

De plus, la recherche chimique par la liqueur de Fehling ne donne pas de résultats très nets, même après défécation par le réactif de Courtonne, on a une décoloration puis un virage au gris-vert de la liqueur.

Nous avons été obligé pour éliminer toutes causes d'erreur de faire une glucosazone, sur l'urine préalablement déféquée par le sous-acétate de plomb ammoniacal qui précipite tous les conjugués glycuroniques. En opérant ainsi, nous avons obtenu quelques cristaux de glucosazone.

b/ *Etude clinique*

Passant dans le domaine clinique, nous avons voulu voir l'influence des doses thérapeutiques d'antipyrine sur la glycémie de malades atteints de pyrexies diverses.

Les malades étant à jeun, une première prise de sang était faite pour déterminer la valeur de leur glycémie. Puis, après ingestion de 1 gr. d'antipyrine, on a déterminé à nouveau la glycémie 1 heure après.

Voici les résultats obtenus :

<i>Malades</i>	<i>Glycémie avant antipyrine</i>	<i>Glycémie 1 h. après ingestion de 1 gr. d'antipyrine</i>
	Glucose par litre	Glucose par litre
Bon.	1	0.90
Cham.	0.85	0.90
N° 25	1.05	0.95
N° 24	1.10	1
N° 7	0.95	0.95
N° 26	0.90	1
Abas.	1.10	1.15
Ruf.	1.20	1.20
Ber.	1.25	1.20
Lar.	1.18	1.15
	Moyenne : 1.058	Moyenne : 1.040

Il semble bien que l'antipyrine, à dose thérapeutique, n'influence pas sensiblement la glycémie des fébricitants.

Action de l'antipyrine sur le glycogène hépatique

Cherchant l'origine de l'hyperglycémie provoquée par l'antipyrine, nous nous sommes demandés si ce corps n'agirait pas en mobilisant, dans certains cas, les réserves glycogéniques du foie. S'il en était ainsi, la teneur en glycogène du foie du cobaye recevant de l'antipyrine serait nettement diminuée et pourrait même s'annuler.

Pour essayer de vérifier cette hypothèse nous avons dosé le glycogène hépatique :

1° Chez des cobayes à jeun recevant 0,20 d'antipyrine.

2° Chez des cobayes au régime du chenil recevant la même dose d'antipyrine ⁽¹⁾.

Le dosage du glycogène hépatique a été effectué d'après la méthode de Bierry-Gruzewska, modifiée par MM. Leulier, Mouriquand et leurs élèves au cours de leurs « recherches biochimiques sur le terrain inanitié ». [33].

Gardant la technique d'hydrolyse décrite par Bierry et Gruzewska [7], ces auteurs changent la méthode de dosage des substances réductrices, substituent au Bertrand la micro-méthode de Fontès et Thivolle rendant ainsi le dosage plus sensible.

Voici la méthode analytique que nous avons suivie :

Le foie, prélevé très rapidement, est aussitôt broyé.

(1) Nous n'avons pas fait figurer ces résultats dans nos conclusions, le nombre de nos expériences étant trop limité.

Une première hydrolyse alcaline avec de la potasse à 35 % est faite à l'autoclave à 120° pendant 30 minutes.

On opère ainsi la solubilisation des tissus et la destruction des matières directement réductrices ou susceptibles de le devenir après une hydrolyse acide.

Puis, dans un deuxième temps on pratique une hydrolyse acide permettant de doser le glycogène.

Le dosage du sucre est effectué dans la liqueur ainsi obtenue par la méthode de Fontès et Thivolle.

I. — Voici les chiffres que nous avons obtenus sur des cobayes au régime du chenil recevant en injection sous-cutanée 0,20 d'antipyrine et sacrifiée 2 heures après :

COBAYES RÉGIME CHENIL : 0,20 ANTIPYRINE

<i>Poids des cobayes</i>	<i>Glycogène hépatique p. 100</i>
375	0.41
420	0.85
600	1.29
525	0.92
475	0.18
505	3.30

II. — Sur des cobayes à jeun depuis 12 heures recevant 0,20 d'antipyrine par voie sous-cutanée, nous n'avons pu mettre en évidence la présence de glycogène.

COBAYES A JEUN : 0,20 ANTIPYRINE

<i>Poids des cobayes</i>	<i>Glycogène hépatique p. 100</i>
460	Néant
570	Néant

Voici les chiffres que MM. Leulier et Mouriquand [33] donnent comme valeur du glycogène hépatique du cobaye normal, laissé au régime du chenil, et sacrifié 2 heures après leur repas du matin.

GLYCOGÈNE DU COBAYE NORMAL

<i>Pour 100 de foie</i>	<i>Pour 100 de foie</i>
0.78	8.43
1.95	3.40
2.79	12.86
1.94	0.65
0.30	0.26
9.24	0.14
0.39	0.63
5.10	

On est frappé par les oscillations considérables que présentent les réserves du glycogène hépatique.

Ce sont des oscillations analogues que nous notons après action de l'antipyrine chez le cobaye normalement alimenté. Mais, alors que les auteurs précédents notaient encore la présence de glycogène après un jeûne de 4 jours, nous n'avons pu mettre en évidence ce principe immédiat chez les animaux à jeun depuis 12 heures et ayant reçu 0 gr. 20 d'antipyrine.

Antagonisme antipyrine-phlorhizoside

L'antipyrine, comme on vient de le voir, est la plupart du temps hyperglycémiante, il est donc très curieux de la voir utiliser dans le traitement du dia-

bête comme antiglycosurique ; aussi, nous nous sommes proposé d'essayer de préciser le mécanisme de son action, en étudiant parallèlement son action, et celle d'une substance glycosurique le phlorhizoside (reprise des expériences de G. Sée et Gley) [45].

En rendant des animaux diabétiques par injection de phlorhizoside nous avons cherché si l'antipyrine pouvait diminuer et même supprimer cette glycosurie.

MARCHE DES EXPÉRIENCES

Des cobayes à jeun depuis 12 heures ont été rendus glycosuriques par injection sous-cutanée de 0,50 de phlorhizoside en solution dans l'eau de chaux.

Les animaux sont laissés à jeun pendant toute la durée de l'expérience (24 heures).

Les cobayes témoins reçoivent seulement 0,05 de phlorhizoside.

Les cobayes en expérience reçoivent au début 0,05 de phlorhizoside puis 0,20 d'antipyrine, 1/2 heure ou 1 heure après.

L'urine est soigneusement recueillie, on y dose le sucre par la méthode de Bertrand.

ANIMAUX TÉMOINS

Chez les animaux témoins, le sucre urinaire apparaît aussitôt après l'injection de 0 gr. 05 de phlorhizoside et reste à un taux élevé pendant toute l'expérience.

Les premières urines recueillies 1/2 heure après sont

déjà réductrices, la concentration du glucose augmente pendant toute la durée de l'expérience.

Voici, à titre d'exemple, le détail d'une expérience où nous avons déterminé la quantité de glucose à chaque émission d'urine.

COBAYE DE 630 GR. A JEUN

Injection sous-cutanée de 0,05 de phlorhizoside à 9 h. 45

Temps après l'injection de phlorhizoside (heures)	Volume urinaire en cm ³	Glucose urinaire	
		Quantité en gr.	Concentration en gr. 0/00
0.30	15	0.555	5
3.45	8	0.304	38
4.45	6	0.133	22.3
8.45	4	0.070	17.5
23.45	3	0.060	20
	—	—	—
	36	0.622	

Résultats

Cobayes à jeun	Volume d'urine en cm ³ par 24 heures 0,05 phorhizoside	Glucose urinaire	
		Quantité en gr.	Concentration en gr. 0/00
Poids			
670	23	0.333	14.4
630	36	0.622	17.2
505	40	0.580	14.5
625	45	0.540	12
500	45	0.823	18.2
370	25	0.537	21.4

Moyenne : 35 cm³ et 0 gr. 572.

ANIMAUX RECEVANT DE L'ANTIPYRINE

Les cobayes reçoivent une injection de 0,05 de phlorhizoside, dans les mêmes conditions que les animaux témoins, puis 1/2 heure après on leur injecte 0,20 d'antipyrine.

Les résultats obtenus sont d'ailleurs les mêmes si on inverse l'ordre des piqures.

La quantité de sucre éliminée pendant les 24 heures est nettement inférieure à celle notée pour les témoins. Le sucre urinaire baisse de moitié. Le volume urinaire est lui aussi sensiblement diminué de moitié.

Détail d'une expérience :

COBAYE DE 515 GR. A JEUN

Temps après l'injection de phlorhizoside (heures)	Volume urinaire en cm ³ par 24 h. 0,05 phlorhizoside	Glucose urinaire Quantité en gr.	Concentration en gr. 0/00
0.30	7	0.026	3.7
Injection de 0,20 antipyrine			
2	7	0.063	9
4.15	6	0.144	24
5	2	0.023	11.75
9	3	0.007	2.3
24	4	0.020	5
	—	—	
	29	0.283	

Résultats

Cobayes à jeun Poids		Volume d'urine en cm ³ par 24 h.	Glucose urinaire	
			Quantité en gr.	Concentration en gr. 0/00
525	0,05 phlorhizoside			
	1/2 h. après :	10.5	0.300	28.5
	0,20 antipyrine			
515	0,05 phlorhizoside	29	0.282	9.72
	0,20 antipyrine			
	0,20 antipyrine			
530	1/2 h. après :	8	0.368	46
	0,05 phlorhizoside			
	0,20 antipyrine			
520	0,05 phlorhizoside	7	0.264	37.7
	0,20 antipyrine			
	0,05 phlorhizoside			
480	0,20 antipyrine	19	0.249	13.1
	0,05 phlorhizoside			
	0,20 antipyrine			
390	0,20 antipyrine	32	0.279	8.7
	0,05 phlorhizoside			

Moyenne : 17.5 cm³ et 0 gr. 290.

L'antipyrine semble capable de produire un abaissement temporaire notable de la glycosurie chez des animaux atteints de diabète expérimental.

Si la concentration pour 1000 est quelquefois nettement supérieure à celle observée pour les cobayes n'ayant reçu que du phlorhizoside, notons que le volume urinaire diminue en même temps de moitié. Mais la quantité absolue de glucose éliminé est 2 fois moins grande.

Enfin, nous avons cherché quel était le débit du sucre urinaire après injection d'antipyrine chez des cobayes phlorhizinés laissés au régime du chenil.

Le taux du sucre éliminé en 24 heures est beaucoup plus élevé et dépend de leur alimentation.

Cobayes régime chenil Poids		Volume urinaire en cm ³ par 24 h.	Glucose urinaire	
			Quantité en gr.	Concentration en gr. 0/00
	0,20 antipyrine			
520	1/2 h. après :	45	1.282	28.4
	0,05 phlorhizoside			
	0,20 antipyrine			
480	1/2 h. après :	26	1.019	39.1
	0,05 phlorhizoside			

Nous avons également pratiqué la détermination du sucre sanguin chez des cobayes phlorhizinés, recevant de l'antipyrine et à jeun depuis 12 heures.

La ponction cardiaque a été faite 2 heures après l'injection d'antipyrine.

Cobayes à jeun : 0,05 phlorhizoside + 0,20 d'antipyrine.

Glycémie : 1.75 0/00

1.37

1.80

1.40

1.65

1.47

Moyenne : 1.57 0/00

En accord avec ce que nous avons trouvé précédemment nous notons une hyperglycémie nette.

Seule l'action de l'antipyrine persiste. Ceci n'a rien d'étonnant puisque le phlorhizoside n'a pas d'action sur la glycémie.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Il semble que ces expériences permettent de déduire les conclusions suivantes :

1° Chez l'animal sain, l'antipyrine en injection sous-cutanée, détermine une hyperglycémie irrégulière mais certaine.

2° Les urines des cobayes ayant reçu de l'antipyrine contiennent des traces de glucose.

3° Dans les diabètes cliniques ou expérimentaux, l'antipyrine abaisse notablement le volume urinaire et la quantité absolue de sucre éliminé en 24 heures.

L'action antiglycosurique de ce corps ne peut s'expliquer comme pour la santonine, seulement par l'élévation du seuil rénal du glucose ; il n'y a pas ici un antagonisme aussi net. Elle semble plutôt « barrer totalement le rein » comme le signalent Huchard et Renaud. Elle produit, en effet, un ralentissement global de toutes les sécrétions et une diminution de la quantité absolue des produits de désassimilation contenus dans l'urine (azote total, urée...). C'est ce qui a fait dire aux premiers expérimentateurs que l'antipyrine exerçait une action inhibitrice et qu'elle agissait dans le diabète en diminuant les oxydations.

II. — PYRAMIDON

Comme nous l'avons dit précédemment divers auteurs étrangers ont signalé l'action hyperglycémiante du pyramidon ; aussi, poursuivant nos expériences

dans la série des pyrazolones, nous avons repris l'étude de ce dérivé.

Nous avons cherché si la substitution d'un H par le radical N (CH³)² exalte ou diminue les propriétés hyperglycémiantes.

Nos expériences ont été menées comme il vient d'être dit pour l'antipyrine.

Voici les résultats trouvés :

COBAYES AYANT REÇU 0,05 DE PYRAMIDON
EN INJECTION SOUS-CUTANÉE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose de pyramidon par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose de pyramidon par kilo
570	1.60	0.09	560	1.15	0.09
445	1.50	0.10	460	1.87	0.10
540	1.60	0.86	470	2.45	0.10
440	1.98	1.1	450	1.20	0.11
450	1.35	1.1	420	1.50	0.11
370	1.30	1.3	400	1.95	0.12
			370	1.35	0.13
			380	1.07	0.13
			350	1.65	0.14
			350	2.54	0.14
Moyenne : 1.55			Moyenne : 1.67		

COBAYES AYANT REÇU 0,10 DE PYRAMIDON
EN INJECTION SOUS-CUTANÉE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose de pyramidon par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose de pyramidon par kilo
610	1.40	0.16	495	1.15	0.20
555	1.48	0.18	450	1.50	0.22
520	1.45	0.19	430	1.50	0.22
510	1.55	0.20	450	1.60	0.22
400	1.60	0.20	450	1.50	0.23
510	1.80	0.20	420	1	0.23
490	1.95	0.20	410	1.55	0.24
505	2.30	0.20	410	1.10	0.24
460	1.28	0.21	405	1	0.24
460	1.50	0.21	380	1.45	0.26
400	1.60	0.25	370	1.30	0.27
380	1.65	0.26	360	0.95	0.28
			330	1.20	0.30
Moyenne : 1.63			Moyenne : 1.29		

L'injection sous-cutanée de pyramidon produit une élévation du sucre sanguin, les résultats sont, dans leur irrégularité, du même ordre de grandeur que pour l'antipyrine (1).

(1) CRYOGÉNINE. — Les antithermiques du groupe azoté apparaissant comme hyperglycémiant, nous nous sommes demandé si ces propriétés ne pouvaient s'étendre à d'autres antipyrétiques. Nous avons pris la cryogénine, antithermique des plus usuels. En raison de sa faible solubilité, nous n'avons pu utiliser la voie sous-cutanée comme pour toutes nos autres

expériences ; nous l'avons administrée per os aux doses de : 0.25 et 0.50.

Résultats

Poids des cobayes	Cobayes régime chenil 0.25 cryogénine (per os) glucose par litre	Cobayes régime chenil 0.50 cryogénine (per os) glucose par litre
420	1.20	
460	1.25	
440		1.40
410		1.35

De ces quelques dosages on peut conclure que la cryogénine paraît être sans action sur la glycémie.

CHAPITRE IV

Action des antipyrétiques du groupe phénolique sur la glycémie

Raphaël Lépine [30] signale l'acide salicylique comme antagoniste de l'hyperglycémie adrénalinique; comme d'autre part l'introduction d'un oxhydre dans la molécule d'un corps aromatique lui confère des propriétés antithermiques, nous avons pensé étendre notre étude aux antipyrétiques phénoliques. Partant ainsi de corps à structure moléculaire simple, nous avons essayé de saisir un rapport entre les variations chimiques imprimées à la molécule et les effets physiologiques obtenus.

Le plus simple de ces corps est l'*acide phénique* ou phénol ordinaire ; malheureusement ses effets ne se manifestent qu'à doses élevées, son action est plus toxique que physiologique.

Devant l'impossibilité expérimentale où nous étions d'utiliser le phénol, nous nous sommes adressé à des corps de structure aussi voisine que possible : les *acides oxybenzoïques* qui, tout en conservant les propriétés antithermiques de l'oxhydre ont leur causticité très diminuée par l'introduction d'un groupement COOH.

Puis, nous avons été amené à étudier l'importance relative des fonctions. Recherchant le rôle joué par les fonctions phénol et acide dans les propriétés pharmacodynamiques de ces corps, nous nous sommes adressé à des substances ne possédant qu'une de ces deux fonctions. C'est pourquoi nous avons étudié un corps à fonction phénolique : le gaïacol puis l'acide benzoïque et son dérivé nitré.

D'autre part, il nous a paru intéressant d'étudier l'influence de l'acétylation et de la bromuration sur la molécule de ces acides oxybenzoïques.

Acides oxybenzoïques

I. — ACIDE ORTHOXYBENZOÏQUE

L'acide oxybenzoïque est un corps à la fois acide et phénol ; suivant les positions relatives de ces deux fonctions on obtient 3 isomères :

l'acide orthoxybenzoïque Isomère 1-2.

l'acide métaoxybenzoïque Isomère 1-3.

l'acide paraoxybenzoïque Isomère 1-4.

Le plus utilisé en thérapeutique est l'isomère ortho-encore appelé acide salicylique.

En plus de ses propriétés antiseptiques l'acide salicylique est un antithermique par sa fonction phénol ; à dose thérapeutique, il détermine chez les fébricitants un abaissement notable de la température, c'est de plus le remède spécifique du rhumatisme articulaire aigu.

Comme la forme la plus employée est le salicylate de

soude et non plus l'acide salicylique, c'est le premier corps que nous avons utilisé.

Tout d'abord, nous avons essayé de déterminer l'action d'une dose massive de salicylate sur la glycémie du cobaye.

Suivant le protocole d'expérience déjà décrit pour les antipyrétiques azotés, nous avons administré par voie sous-cutanée à des cobayes 0 gr. 10 de salicylate de soude.

Dans tous les cas on a noté une hypoglycémie très nette et régulière, surtout sensible chez les animaux à jeun.

Voici nos résultats :

GLYCÉMIE DES COBAYES APRÈS INJECTION SOUS-CUTANÉE
DE 0.10 DE SALICYLATE DE Na

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose de salicylate de Na par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose de salicylate de Na par kilo
630	1.10	0.15	520	0.85	0.19
610	1.35	0.16	500	0.70	0.20
525	1.14	0.18	460	0.95	0.21
595	1.15	0.18	470	1	0.21
530	1.23	0.18	460	1	0.21
500	0.95	0.20	430	0.85	0.23
500	1.10	0.20	420	0.85	0.23
500	1.10	0.20	425	0.92	0.23
490	1.20	0.20	380	0.65	0.26
			340	1.08	0.30
			320	0.90	0.31
			320	1.10	0.31
Moyenne : 1.19			Moyenne : 0.90		

Signalons que dans toutes les séries d'expériences portant sur les acides oxybenzoïques et leurs dérivés les cobayes ont présenté une escharre au point de l'injection.

Puis, diminuant les doses injectées nous avons cherché à déterminer à quelles doses apparaissent les propriétés hypoglycémiantes. En injectant des doses variant entre 0 gr. 05 et 0 gr. 07 par cobaye, soit de 0 gr. 08 à 0 gr. 15 par kilo d'animal, on note des diminutions individuelles de la glycémie, moins régulières que celles observées avec les doses précédentes.

GLYCÉMIES DES COBAYES AYANT REÇU 0.05 DE SALICYLATE DE Na
EN INJECTION SOUS-CUTANÉE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose de salicylate de Na par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose de salicylate de Na par kilo
605	1.27	0.08	530	1.35	0.09
540	1.50	0.09	420	1.27	0.11
420	1.25	0.11	450	1.85	0.11
385	1.58	0.12	390	1.70	0.12
370	1.28	0.13	375	1.09	0.13
340	1.57	0.14	380	1.20	0.13
Moyenne : 1.40			Moyenne : 1.41		

GLYCÉMIES DES COBAYES AYANT REÇU 0.07 DE SALICYLATE DE Na
EN INJECTION SOUS-CUTANÉE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose	Dose de	Poids	Glucose	Dose de
	par	salicylate		par	salicylate
	litre	de Na		litre	de Na
		par			par
		kilo			kilo
635	1.15	0.09	510	1.15	0.13
700	1	0.10	500	1.15	0.14
650	1.85	0.10	470	1.40	0.14
705	1.15	0.11			
720	1.25	0.15			
Moyenne : 1.28			Moyenne : 1.23		

II. — ACIDE MÉTAOXYBENZOÏQUE

Prenant ensuite l'isomère 1-3 ou acide méta-oxybenzoïque nous avons cherché l'influence de l'isomérisation. Ici encore nous avons noté une certaine hypoglycémie chez tous nos animaux en expérience, toutefois, la diminution du glucose sanguin est moins élevée que pour l'acide orthoxybenzoïque.

GLYCÉMIES DES COBAYES APRÈS INJECTION SOUS-CUTANÉE
DE 0.10 D'ACIDE MÉTAOXYBENZOÏQUE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose	Dose d'acide	Poids	Glucose	Dose d'acide
	par	métaoxybenzoïque		par	métaoxybenzoïque
	litre	par		litre	par
		kilo			kilo
630	1.25	0.15	530	1.15	0.18
650	1.30	0.15	500	1	0.20
580	1.20	0.17	510	0.98	0.20

580	1.35	0.17	470	0.95	0.21
530	1.15	0.18	460	1.30	0.21
380	1.20	0.26	460	1.05	0.21
380	1.25	0.26	510	1.15	0.21
			450	1.15	0.22
			420	1.05	0.23
			390	1.28	0.25
Moyenne : 1.24			Moyenne : 1.10		

III. — ACIDE PARAOXYBENZOÏQUE

L'injection sous-cutanée de 0,10 d'acide para-oxybenzoïque ne produit pas de modification sensible de la glycémie.

GLYCÉMIES DES COBAYES APRÈS INJECTION SOUS-CUTANÉE DE 0.10 D'ACIDE PARAOXYBENZOÏQUE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Dose d'acide		Poids	Dose d'acide	
	Glucose par litre	paraoxybenzoïque par kilo		Glucose par litre	paraoxybenzoïque par kilo
930	1.30	0.10	840	1.54	0.11
880	1.20	0.12	880	1.12	0.11
950	1.23	0.15	890	1.10	0.11
960	1.33	0.15	805	1.25	0.12
670	1.60	0.15	750	1.30	0.13
470	1.10	0.16	680	1.20	0.14
600	1.30	0.16	610	1.05	0.16
560	1.25	0.17	555	1.30	0.19
560	1.80	0.17	510	1.45	0.19
480	1.40	0.20	390	1.20	0.26
600	1.10	0.21			
450	1.55	0.22			
Moyenne : 1.34			Moyenne : 1.25		

IV. — CONCLUSIONS

Ces expériences semblent nous permettre de conclure que les propriétés pharmacodynamiques de la molécule de l'acide oxybenzoïque sont fonction de la position relative des deux groupements fonctionnels OH et COOH.

L'isomère ortho est doué de propriétés hypoglycémiantes considérables, cette action diminue avec la position méta. L'isomère para semble n'avoir aucune action sur la glycémie.

V. — RÉSULTATS CLINIQUES

Nous avons essayé de vérifier chez des malades atteints de rhumatisme articulaire aigu et soumis à une médication salicylée, l'action hypoglycémiante du salicylate de Na.

Toutes les fois qu'il nous a été possible nous avons déterminé la valeur de la glycémie avant ingestion de salicylate puis une heure après.

Les chiffres des glycémies obtenus sont presque toujours égaux aux chiffres donnés comme les plus bas pour la glycémie normale.

Glycémie avant salicylate Glucose par litre	Glycémie après salicylate Glucose par litre	Grammes de salicylate absorbés
1.03	0.97	3
1.25	1	3
1.14	1.17	6
	1.35	18 gr. dep. 6 jours
	1	18 gr. dep. 6 jours
	0.85	18 gr. dep. 6 jours

On peut donc noter des glycémies basses chez certains malades soumis à une médication salicylée.

SALICYLATE ET INSULINE

L'action hypoglycémiante du salicylate de Na nous a amené à essayer de l'employer comme adjuvant de l'insuline et voir si l'association insuline-salicylate abaisse notablement le sucre sanguin.

Un premier lot de cobayes servant de témoins a reçu deux unités internationales d'insuline.

Un deuxième lot reçut simultanément deux unités d'insuline et 0,20 de salicylate de soude.

Les glycémies sont déterminées 2 heures après.

Les résultats observés sont irréguliers. Chez certains on note une baisse du sucre sanguin très nette ; chez d'autres au contraire la glycémie se maintient au voisinage de la normale.

2 unités insuline	2 unités insuline + 0.20 salicylate
1.25	0.45
0.62	0.34
0.80	0.60
0.78	1.06
0.60	0.45
0.65	1.05
	0.73
Moyenne : 0.78	Moyenne : 0.66

L'examen de ces résultats semble montrer que le salicylate n'augmente pas d'une manière appréciable l'action hypoglycémiante de l'insuline.

BROMURATION DES ACIDES OXYBENZOÏQUES

Les acides oxybenzoïques possédant des propriétés hypoglycémiantes nous nous sommes demandé si la bromuration allait changer les propriétés pharmacodynamiques de ces corps.

Pour la préparation de ces dérivés nous avons suivi la technique décrite par L. Pinet [37] dans sa thèse qui applique la méthode d'halogénéation des corps organiques de M. A. Leulier par le mélange hydracide-eau oxygénée.

Nous avons étudié successivement l'acide monobromosalicylique et l'acide dibromoparaoxybenzoïque.

GLYCÉMIE DES COBAYES RECEVANT 0.10 D'ACIDE MONOBROMOSALICYLIQUE EN INJECTION SOUS-CUTANÉE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose d'acide monobromo- salicylique par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose d'acide monobromo- salicylique par kilo
800	1.65	0.12	870	0.90	0.11
720	1.30	0.13	835	1.05	0.12
720	1.24	0.13	810	1.16	0.12
650	1.25	0.14	610	1.70	0.16
690	1.45	0.14	570	1	0.17
640	1.87	0.14	580	1.40	0.17
625	1.65	0.16	560	1.45	0.17
440	1.30	0.22	590	1.55	0.17
			480	1.15	0.20
			490	1.60	0.20
Moyenne : 1.47			Moyenne : 1.29		

GLYCÉMIES DES COBAYES RECEVANT 0.10 D'ACIDE
DIBROMOPARA OXYBENZOÏQUE EN INJECTION SOUS-CUTANÉE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Dose d'acide dibromo- para oxybenzoïque		Poids	Dose d'acide dibromopara- oxybenzoïque	
	Glucose par litre	par kilo		Glucose par litre	par kilo
610	1.50	0.16	720	1.10	0.14
530	1.50	0.18	640	1.20	0.15
470	1.40	0.21	485	0.90	0.20
430	1.38	0.23	500	1.20	0.20
			410	0.75	0.24
			390	0.83	0.25
			360	0.88	0.28
			320	1.23	0.31
Moyenne : 1.44			Moyenne : 1.		

Les résultats semblent assez variables suivant l'isomère considéré. La bromuration de l'acide salicylique donne un corps peu actif sur la glycémie, alors que l'isomère para, dibromé, paraît avoir une action hypoglycémiant.

Toutefois, on peut dire que la bromuration n'a pas une action adjuvante très nette.

ACIDE BENZOÏQUE ET GAIACOL

Recherchant le rôle des fonctions phénol et acide dans la production de l'hypoglycémie nous nous sommes adressé à des corps ne possédant qu'une de ces

deux fonctions, nous avons pris successivement l'acide benzoïque et le gaïacol.

A. — ACIDES BENZOÏQUE ET ORTHONITROBENZOÏQUE

GLYCÉMIES DES COBAYES APRÈS INJECTION SOUS-CUTANÉE
DE 0.10 DE BENZOATE DE Na

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose	Dose de benzoate de Na	Poids	Glucose	Dose de benzoate de Na
	par litre	par kilo		par litre	par kilo
600	1.40	0.16	910	1.60	0.10
620	1.75	0.16	860	1.15	0.11
440	1.20	0.22	850	1.40	0.11
450	2	0.22	830	1.95	0.12
Moyenne : 1.58			Moyenne : 1.52		

GLYCÉMIES DES COBAYES APRÈS INJECTION SOUS-CUTANÉE
DE 0.10 D'ACIDE ORTHONITROBENZOÏQUE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose	Dose d'acide orthonitro-benzoïque	Poids	Glucose	Dose d'acide orthonitro-benzoïque
	par litre	par kilo		par litre	par kilo
570	1.45	0.17	690	1.20	0.13
430	1.90	0.23	510	1.60	0.20
			440	1.50	0.23
			370	1.20	0.27
			370	1.62	0.27
Moyenne : 1.67			Moyenne : 1.42		

B. — GAIACOL

En raison de la faible solubilité du gaïacol dans l'eau, nous avons employé ce corps en solution huileuse.

GLYCÉMIES DES COBAYES APRÈS INJECTION D'HUILE GAIACOLÉE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose par kilo
<i>0.10 de gaïacol</i>					
540	1.42	0.18	475	0.95	0.21
435	1.30	0.23	380	1.20	0.26
			360	1.15	0.28
Moyenne : 1.36			Moyenne : 1.10		
<i>0.20 de gaïacol</i>					
615	1.15	0.32	580	1.28	0.34
530	1.35	0.37	475	1.05	0.42
			410	1.55	0.48
Moyenne : 1.25			Moyenne : 1.29		
<i>0.30 de gaïacol</i>					
			530	1.30	0.56

L'acide benzoïque, son dérivé nitré l'acide ortho-nitrobenzoïque, et le gaïacol aux doses que nous avons employées, sont sans action sur la glycémie.

Il semble bien que les fonctions phénol et acide prises isolément ne soient pas hypoglycémiantes ; il faut qu'elles soient réunies dans une même molécule.

ACETYLATION

Il nous restait à examiner si l'éthérification des fonctions de l'acide salicylique modifiait ses propriétés hypoglycémiantes.

Sans doute il eut fallu pour réaliser ce but étudier les fonctions éther-sel et éther-oxyde de la fonction phénol comme aussi l'éthérification de la fonction acide. Nous n'avons cependant pas exploré tout ce domaine et avons borné nos recherches à un médicament employé largement dans la thérapeutique moderne, soit l'acide acétylsalicylique ou aspirine.

Là encore pour des doses assez élevées, 0,20 environ par kilo de cobaye, nous avons obtenu une hypoglycémie incontestable du même ordre de grandeur que celle provoquée par l'acide salicylique.

GLYCÉMIES DES COBAYES AYANT REÇU 0.10 D'ASPIRINE EN INJECTION SOUS-CUTANÉE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose d'aspirine par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose d'aspirine par kilo
490	1.10	0.20	545	1.15	0.18
490	1.30	0.20	500	0.95	0.20
450	1.35	0.22	450	0.74	0.22
420	1.15	0.23	445	0.98	0.22
400	1.25	0.25	425	0.90	0.23
390	1.35	0.26	420	1	0.23
360	1.05	0.28	410	1.05	0.24
			365	0.85	0.25
Moyenne : 1.22			Moyenne : 0.95		

A doses plus faibles, environ 0,10 par kilo de cobaye, l'action n'est pas sensible.

GLYCÉMIES DES COBAYES AYANT REÇU 0.05 D'ASPIRINE
EN INJECTION SOUS-CUTANÉE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose d'aspirine par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose d'aspirine par kilo
680	1.80	0.07	630	1.07	0.07
570	1.90	0.08	480	1.30	0.10
590	1.40	0.08	410	1.60	0.12
525	1.40	0.09	380	1.56	0.13
370	1.32	0.13			
365	1.38	0.13			
Moyenne : 1.53			Moyenne : 1.38		

Il semble donc que l'éthérification de la fonction phénol n'influence pas de façon considérable les propriétés hypoglycémiantes de l'acide salicylique. A doses sensiblement égales les actions des deux corps sont comparables.

ESSAI SUR LA SALIPYRINE

Avec la salipyrine ou salicylate d'antipyrine, nous avons essayé de déterminer si l'association de deux corps, apparemment antagonistes, allait donner un produit actif sur la glycémie.

Quelques expériences faites à ce propos semblent

prouver que ce corps est sans action sur le taux des glucides sanguins.

Les glycémies déterminées chez des cobayes à jeun restent sensiblement voisines de la glycémie normale du cobaye à jeun.

GLYCÉMIES DES COBAYES APRÈS INJECTION SOUS-CUTANÉE
DE 0.10 DE SALIPYRINE

<i>Cobayes régime chenil</i>			<i>Cobayes à jeun</i>		
Poids	Glucose par litre	Dose de salipyrine par kilo	Poids	Glucose par litre	Dose de salipyrine par kilo
605	1.35	0.16	500	1.35	0.20
530	1.35	0.19	445	1.50	0.22
			410	1	0.24
			365	1.05	0.28
Moyenne : 1.35			Moyenne : 1.23		

La salipyrine apparaît sans action sur la glycémie.

ACTION DE L'ANTIPYRINE
ET DU SALICYLATE DE Na SUR LA GLYCOLYSE

Quelques heures après sa sortie des vaisseaux le taux du sucre du sang diminue rapidement ; ce phénomène désigné sous le nom de *glycolyse* a été signalé pour la première fois par Claude Bernard dans ses Leçons sur le diabète. Son étude systématique fut commencée en 1890 par Raphaël Lépine et Barral [30] ; depuis, de nombreux auteurs se sont occupés de cette question.

Etudiant différents agents chimiques agissant « in vitro » sur l'hémoglycolyse, Raphaël Lépine et Porteret [31] signalent « que l'antipyrine et le salicylate de soude, après un stade de diminution, augmentent l'hémoglycolyse ». Sans nous permettre de confirmer totalement ces conclusions, nos expériences nous ont prouvé que tout au moins l'antipyrine et le salicylate de soude n'influençaient point la marche de la glycolyse dans nos conditions expérimentales.

EXPÉRIENCES

On recueille simultanément 6 échantillons de sang soigneusement défibriné, 2 servent de témoins, 4 pour les expériences. Un des 2 sangs témoins est fluoré, l'autre défibriné est laissé à la température ordinaire.

On ajoute aux autres échantillons de l'antipyrine et du salicylate de soude aux doses de 0,4 % et 2 %.

Des prélèvements de sang sont faits 1 h. 1/2, 5 heures et 7 h. 1/2 après. Les taux de glucose obtenus sont:

Temps	I					
	Sang défibriné glucose ‰	Sang fluoré glucose ‰	Sang salicylate 0,4 % glucose ‰	Sang salicylate 2 ‰ glucose ‰	Sang antipyrine 0,4 % glucose ‰	Sang antipyrine 2 ‰ glucose ‰
1/2 h. après....	1.08					
1 h. 1/2 après..	0.94	1.30		0.99	1.03	0.93
5 h. après.....	0.90			0.80		0.90
7 h. 1/2 après..	0.69	1.20	0.62	0.55	0.95	0.70

II

Temps	Sang fluoré Glucose 0/00	Sang + salicylate 0,4 % Glucose 0/00
1/2 h. après.....	1.35	1.23
3 h. après.....		1.17
6 h. 1/2 après.....		0.75

L'antipyrine et le salicylate semblent ne pas avoir d'action sur la glycolyse « in vitro ».

CHAPITRE V

Action de quelques véronalides sur la glycémie

L'action des véronalides sur la glycémie a donné lieu depuis quelques années à d'assez nombreux travaux.

Entreprise par différents auteurs français et étrangers à propos de l'amytal cette étude n'aboutit pas toujours à des résultats bien concordants.

Pour Page (1923), Markowitz et Albritton (1924) l'amytal (ou acide iso-amyléthylbarbiturique) ne change en rien la glycémie normale.

Underhill et Sprunt (1927) au contraire ont trouvé une hyperglycémie marquée chez des lapins après injection sous-cutanée de 0,05 à 0,10 % (d'après Launoy, Cours de Pharmacodynamie, Guillon, éditeur, Paris).

Nous avons repris cette étude pour quelques corps usuels de la série barbiturique.

Nos expériences ont porté sur : le véronal, le gardénal et le phanodorme. Quelles que soient les doses employées nous n'avons eu aucune variation bien

notable de la glycémie ; tous les cobayes présentaient 1/4 d'heure ou 1/2 heure après l'injection une narcose très nette.

Voici nos résultats :

VÉRONAL

Cobayes à jeun, 0.01 véronal en injection sous-cutanée

Poids	Glucose par litre	Dose de véronal par kilo
410	1.40	0.024
380	1.50	0.026
370	1.37	0.027
Moyenne : 1.42		

Cobayes à jeun, 0.02 véronal en injection sous-cutanée

Poids	Glucose par litre	Dose de véronal par kilo
640	1.35	0.031
630	1.50	0.031
510	1.75	0.039
440	1.30	0.046
Moyenne : 1.47		

GARDÉNAL

Cobayes à jeun, 0.01 gardénal

Poids	Glucose par litre	Dose de gardénal par kilo
300	1.90	0.033

Cobayes à jeun, 0.02 gardénal

640	1.50	0.031
410	1.75	0.048
360	1.80	0.054

Moyenne : 1.68

Cobayes à jeun, 0.05 gardénal

510	1.26	0.010
430	1.62	0.011
400	1.20	0.012
370	1.36	0.013

Moyenne : 1.36

PHANODORME

Cobayes à jeun, 0.02 phanodorme

Poids	Glucose par litre	Dose de phanodorme par kilo
730	1.37	0.027
630	1.15	0.031
560	1.20	0.035
450	1.35	0.044

Moyenne : 1.26

Le véronal, le gardénal et le phanodorme, aux doses que nous avons employées, ne paraissent avoir aucune action sur la glycémie.

Conclusions

I. — En injection sous-cutanée l'antipyrine à doses assez élevées, comprises entre 0,10 et 0,40 par kilogramme, détermine chez le cobaye une hyperglycémie d'importance variable mais d'existence certaine. Toutes les doses employées ont une action à peu près semblable.

L'hyperglycémie est plus élevée et plus irrégulière chez le cobaye alimenté que chez l'animal à jeun.

II. — Les urines des cobayes recevant de l'antipyrine réduisent nettement la liqueur de Fehling (fait bien connu) mais ne donnent que de rares cristaux de glucosazone après élimination des composés glycosuriques.

III. — L'antipyrine à dose thérapeutique, per os, n'influence pas sensiblement la glycémie des fébricitants.

IV. — Le pyramidon en injection sous-cutanée détermine une élévation du sucre sanguin, du même ordre de grandeur que l'antipyrine.

V. — Chez des cobayes rendus diabétiques par injection de phlorhizoside, l'antipyrine produit un abaissement notable de la glycosurie. Mais le volume des

urines est diminué de moitié environ, ce qui fait que la concentration du sucre urinaire pour 1000 augmente quoique la quantité absolue, rapportée au volume des 24 heures, diminue de moitié.

VI. — La glycémie de cobaye atteint de diabète phlorrhizinique augmente après injection d'antipyrine. Seule l'action de l'antipyrine se fait sentir, le phlorhizoside n'influençant pas le taux du sucre sanguin.

VII. — L'antipyrine, employée comme antiglycosurique dans le traitement du diabète, paraît donc agir sur le facteur rénal, il se peut que le mécanisme de cette action soit dû à une sorte de blocage du rein.

VIII. — La cryogénine paraît être sans action sur la glycémie.

IX. — L'acide salicylique et l'aspirine, sous forme de sels de sodium, en injection sous-cutanée, produisent une hypoglycémie très nette et régulière.

Cette propriété pharmacodynamique de la molécule d'acide orthoxybenzoïque est influencée par la position relative des deux groupements fonctionnels de la molécule.

L'isomère 1-3 ou acide métaoxybenzoïque est encore hypoglycémiant, toutefois la diminution du taux du sucre sanguin est moins élevée que pour l'acide salicylique.

L'isomère 1-4 ou acide paraoxybenzoïque, ne possède plus aucune action sur la glycémie.

X. — La bromuration des différents isomères conduit à des résultats différents, mais ne paraît pas avoir d'action adjuvante.

XI. — L'acide benzoïque et son dérivé ortho-nitré sont sans action sur la glycémie, comme aussi le gaïacol.

XII. — Il semblerait donc que la fonction phénol et la fonction acide, prises isolément ne soient pas hypoglycémiantes, mais bien leur réunion dans une même molécule.

XIII. — Chez des malades soumis à une médication salicylée on peut noter des glycémies basses.

XIV. — La salipyrine ne paraît pas agir sur la glycémie.

XV. — L'antipyrine et le salicylate de soude n'ont pas d'action sur la glycolyse « in vitro ».

XVI. — Le véronal, le gardénal et le phanodorme aux doses employées par nous, n'ont aucune action sur la glycémie.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
A. LEULIER.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 31 Mai 1932.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE

Bibliographie

- [1] BARRAL (E. et Ph.). — Précis d'analyses chimiques, biologiques, cliniques. (Baillière, Paris, 1929.)
- [2] BAUDOUIN. — Etude clinique des glycémies. (*Paris Médical*, 9^e année, n° 18, 3 mai 1919.)
- [3] BAUDOUIN et LEWIN. — Une nouvelle méthode de dosage de petites quantités de sucre. Application au sang et aux autres humeurs de l'organisme. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, t. IX, p. 280.)
- [4] BAUDOUIN. — Le dosage des matières réductrices du sang. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, t. X, p. 977.)
- [5] BERTRAND. — Le dosage des sucres réducteurs. (*Bull. Sc. Pharmacol.*, 1907, t. XIV, p. 7.)
- [6] BIERRY. — Les glucides du sang et du plasma. Le sucre protéidique. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, t. X, p. 769.)
- [7] BIERRY et GRUZEWSKA. — Dosage du glycogène hépatique. (*C. R. Acad. des Sciences*, t. CLV, p. 1559.)
- [8] BOUGAULT. — Nouvelle méthode de dosage des sucres aldéhydiques. (*J. P. C.*, 7^e série, 1917, t. XVI, p. 97.)
- [9] BRUGNOLA. — Hyperglycémie et glycosurie expérimentales chez les oiseaux. (*Atti e rendiconti dell'Accademia medico-chirurgica di Perugia*, 1893, t. V, p. 121.)
- [10] CAZENEUVE et MOREL. — Résumé analytique du cours de chimie organique. (Baillière, Paris, 1922.)
- [11] DENIGÈS. — Précis de chimie analytique. (Maloine, Paris, 1920.)

- [12] DOURIS. — Guide pratique pour l'analyse du sang. (Vigot, édit., Paris, 1925.)
- [13] FONTÈS et DERRIEN. — Chimie biologique médicale. (Baillière, Paris, 1926.)
- [14] FONTÈS et THIVOLLE. — Méthode de microdosage manganométrique du glucose. Application au sang et au liquide céphalo-rachidien. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1921, t. III, p. 226.)
- [15] — La molybdo-manganométrie et ses applications. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1922, t. IV, p. 614.)
- [16] — Sur la préparation du réactif molybdique phosphorique. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1926, t. VIII, p. 982.)
- [17] GIROD. — Dérivés halogénés de l'acide salicylique éliminés par l'urine sous forme de composés glycuroniques. (*J. P. C.*, 1929, t. IX, p. 513-521.)
- [18] GLEY. — Traité élémentaire de Physiologie. (Baillière, Paris, 1928.)
- [19] HEDON. — Précis de Physiologie. (Doin, Paris, 1921.)
- [19 bis] HORSTERS (Hans) et BRUGSCH. — Effect of hypnotics and narcotics on convulsions in hypoglycemia. (*Arch. exptl. Path. Pharmacol.*, 147, p. 193-210, 1930.)
- [20] HUGOUNENQ. — Précis de chimie physiologique et pathologique. (Doin, Paris, 1921.)
- [21] HUGOUNENQ et FLORENCE. — Principes de pharmacodynamie. (Masson, Paris, 1928.)
- [22] JACCHIA. — Action de la quinine sur le métabolisme hydrocarboné chez les diabétiques et les sujets normaux. (*Minerva medica*, t. XXI, 9 juin 1930.)
- [23] KAUFFMANN et CHARRIN. — Hyperglycémie expérimentale d'origine infectieuse. (*Arch. physiol.*, 1893, p. 642.)
- [24] KUNO (Jujiro). — Effect of sinomenine, parasinomenine and quinine on blood sugar. (*Folia Pharmacol. Japon*, 1930, t. IX, p. 21.)

- [25] LABBÉ et NEPVEUX. — Technique de la détermination de la glycémie. (*Bull. médical*, 1921, p. 616.)
- [26] LAMBLING. — Précis de biochimie. (Paris, 1921, 3^e édition.)
- [27] LAUNOY. — Cours de pharmacodynamie. (Guillon, éditeur, Paris.)
- [28] LEBEAU et COURTOIS. — Traité de pharmacie chimique. (Masson, édit., 1929.)
- [29] LÉPINE (R.). — Le diabète sucré. (Félix Alcan, éditeur, Paris, 1909.)
- [30] — Le sucre du sang. (Félix Alcan, éditeur, Paris, 1921.)
- [31] LÉPINE (R.) et PORTERET. — De l'influence qu'exercent les substances antipyrétiques et en particulier l'antipyrine sur la teneur du foie en glycogène. (*C. R. Acad. Sciences*, 1888.)
- [32] LEULIER (A.). — Précis de pharmacie chimique. (Maloine, édit., 1929.)
- [33] LEULIER (A.), MOURIQUAND, SIMÉON et FINCK. — Contribution à l'étude du terrain en pathologie. Recherches biochimiques sur le terrain inanitié. (*Paris Médical*, 5 mai 1928, p. 406.)
- [34] LEULIER (A.) et Mme ROCHE (A.). — Sur le mécanisme de l'action antiglycosurique de la santonine. (*Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1913, t. XIII.)
- [35] MARTINET. — Les médicaments usuels. (Masson, édit., Paris, 1920.)
- [36] PANAS. — Action thérapeutique de l'antipyrine dans la glycosurie. (*Bull. Acad. méd.*, 1899.)
- [37] PINET. — Sur une nouvelle méthode de chloruration et de bromuration des acides oxybenzoïques. Préparation de quelques dérivés halogénés à l'aide du mélange hydracide-eau oxygénée. (*Thèse doct. pharm.*, Lyon, 1927.)

- [38] PITINI. — Influenza dell'antipirina sulla glicemia. (*Arch. di farm. e terap.*, Palermo, 1908, t. XIV, p. 337-342.)
- [39] POLONOWSKY et DUTOT. — Remarques sur le dosage du sucre en biologie. (*C. R. et Mém. de la Soc. Biol.*, 1921.)
- [40] RATHERY. — Le rôle du rein dans les états hyperglycémiques. (*Nutrition*, 1931, t. I, n° 1.)
- [41] RICHAUD. — Précis de thérapeutique et de pharmacologie. (Masson, édit., Paris, 1924.)
- [42] ROBIN (A.). — Action thérapeutique de l'antipyrine dans la glycosurie. (*Bull. Acad. méd.*, 1889.)
- [43] ROGER et BINET. — Traité de physiologie normale et pathologique. (Masson, édit., Paris.)
- [44] ROUSSEL (J.). — Contribution à l'étude des rapports de la glycorachie et de la glycémie à l'état normal ou pathologique. (*Thèse médec.*, Lyon, 1925-26.)
- [45] SÉE (G.) et GLEY. — Recherches sur le diabète expérimental. (*C. R. Acad. Sciences*, 1889.)
- [46] YVON et MICHEL. — Manuel d'analyse des urines et de sémiologie urinaire. (Doin, édit., Paris, 1920.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
PLAN SUIVI DANS CE TRAVAIL.....	11
CHAPITRE I ^{er} . — <i>La glycémie et ses variations</i>	15
CHAPITRE II. — <i>Modifications de la glycémie</i>	29
CHAPITRE III. — <i>Action des antipyrétiques du groupe des pyrazolones sur la glycémie</i>	37
I. Antipyrine	37
II. Pyramidon	56
CHAPITRE IV. — <i>Action des antipyrétiques du groupe phénolique sur la glycémie</i>	61
Acides oxybenzoïques	62
Salicylate et insuline.....	68
Bromuration des acides oxybenzoïques.....	69
Acide benzoïque et gaïacol.....	70
Acétylation	73
Essai sur la salipyrine.....	74
Action de l'antipyrine et du salicylate de soude sur la glycolysé	75
CHAPITRE V. — <i>Action de quelques véronalides sur la gly- cémie</i>	79
CONCLUSIONS	83
BIBLIOGRAPHIE	87



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° **IMPRIMEURS - ÉDITEURS** °° °°

°° **42, QUAI GAILLETON, 42** °°

°° °° °° °° **LYON** °° °° °° °°



